

**DIE BEHANDLUNG DES METASTASIERENDEN
UND REZIDIVIERENDEN MAMMAKARZINOMS
MIT MASTERID®**

Gisela Straub

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie und
physikalische Therapie der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Lissner

DIE BEHANDLUNG DES METASTASIERENDEN
UND REZIDIVIERENDEN MAMMAKARZINOMS MIT MASTERID[®]

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gisela Straub

aus München

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. Josef Lissner

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.10.1976



MEINEN ELTERN GEWIDMET

Herrn Direktor Professor Dr. Josef Lissner danke ich
für die Erlaubnis, die Arbeit an seiner Klinik ausfüh-
ren zu können.

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit freund-
liche Beratung möchte ich besonders Herrn Oberarzt
Dr. von Lieven danken.

Mein Dank gebührt auch allen Angestellten im Archiv,
die mir bei Unklarheiten in den Krankengeschichten der
Patienten immer beratend zur Seite standen.

INHALTSVERZEICHNIS

A) Einleitung

B) Literatur zur Masteridbehandlung

C) Eigene Untersuchungen

I. Fragestellung

II. Methode

1. Auswertung der Krankenblätter
2. Behandlungsmodus
3. Erfolgskriterien
4. Einteilung

III. Beschreibung des Patientengutes

1. Altersverteilung
2. Stadienverteilung
3. Histologie
4. Lokalisation der Metastasen

IV. Ergebnisse

1. Alleinige Masteridtherapie
2. Behandlung mit Masterid und Menolyse
3. Dauer der Regression bzw. des stationären Verhaltens
4. Beeinflussung der alkalischen Phosphatase im Serum durch die Masteridtherapie
5. Beeinflussung des Calcium im Serum durch die Masteridtherapie
6. Beziehung zwischen histologischer Differenzierung und dem Therapieerfolg
7. Beziehung zwischen dem freien Intervall, der histologischen Differenzierung und dem Therapieerfolg
8. Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Alter der Patientin
9. Nebenwirkungen

D) Diskussion

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

A) Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor der Frau [23, 32, 39]. Es erkranken 3 - 5 % aller Frauen daran [23, 31]. In den westlichen Ländern ist eine deutliche Zunahme der Mammakarzinomerkrankungen bei gleichbleibender Mortalität zu beobachten [29]. In den asiatischen Ländern kommt das Mammakarzinom sehr viel seltener vor [29].

Die Zunahme kommt teils durch Überalterung der Bevölkerung zustande, teils durch eine Zunahme an Neuerkrankungen in den jüngeren Altersgruppen [29]. Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, Therapiearten zu finden, die die Mortalität herabsetzen und das Leben der Erkrankten verlängern.

Die Altersverteilungskurve zeigt eine deutliche Spitze kurz vor und eine Senkung nach Eintritt der Menopause [31]. Das Mammakarzinom befällt also am häufigsten Frauen zwischen 45 und 60 Jahren.

Nur bei 30 - 40 % ist der Prozeß bei Diagnosestellung noch lokalisiert, während über 50 % bereits Drüsenmetastasen in der Axilla haben [8,39]. In 20 - 35 % der Fälle kann man bereits bei Entdeckung des Primärtumors mit okkulten Metastasen rechnen [41].

Wenn es zur Fernmetastasierung gekommen ist, kann man nur noch palliativ behandeln und versuchen, das Leben der Patienten

tin zu verlängern und zu verbessern.

Beim Mammakarzinom bietet sich die Behandlung mit Hormonen an.

Schon 1836 fand Cooper eine Beziehung zwischen Menstruation und Mammakarzinom [9]. Er entdeckte, daß durch den Brustkrebs hervorgerufene Beschwerden vor der Menstruation ausgeprägter waren und daß Mammakarzinome um die Zeit der Menopause herum gehäuft vorkamen.

Beatson erkannte 1896, daß sich im Anschluß an die Ovariektomie der Primärtumor und die Metastasen zurückbilden können [4].

Aber erst viel später wurden die klinischen Versuche fortgesetzt, nämlich 1939 von Loeser, der bereits androgene Hormone bei Brustkrebs anwandte [27].

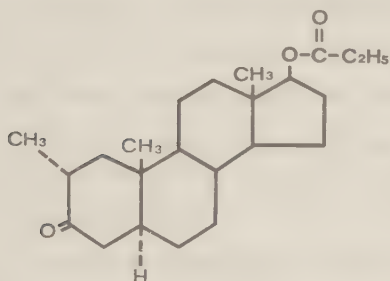
1939 zeigte Lacassagne, daß bei Mäusen mit spontanem Brustkrebs der Tumor nach Anwendung von Testosteron, Testosteronpropionat und anderen Androgenderivaten zurückging [25].

Danach wurden Testosteronderivate beim fortgeschrittenen Brustkrebs angewendet.

Das Problem liegt vor allem darin, daß Androgene stark virilisierend wirken. Deshalb war und ist man bemüht, ein Prä-

parat zu finden, das bei guter Antitumorwirkung nur geringe Nebenwirkungen hat. So wurde Drostanolon-Propionat in den Syntex-Laboratorien entwickelt.

Es hat folgende Strukturformel:



2-methyl-dihydrotestosteronpropionat [47]

Die klinische Prüfung wurde nach den Kriterien der US-Co-operative Breast Cancer Group vor allem in den Vereinigten Staaten durchgeführt [47].

In Deutschland wird Drostanolon-Propionat seit 1969 angewendet, an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München seit 1971.

B) Literatur zur Masteridbehandlung

Nach Deshpande wird der Antitumoreffekt durch eine Hemmung der Östrogenaufnahme im menschlichen Gewebe erzielt [10], während Hagen [19] die Wirkung von Drostanolonpropionat mit einer Senkung des Prolaktinspiegels erklärt. Durch den hohen Androgenspiegel wird die Östrogenproduktion durch eine hypophysäre Gonadotropinausscheidung vermindert und als Folge des niedrigen Östrogenspiegels die laktotrope Funktion der Hypophyse eingeschränkt [19].

Dorfman et al. zeigten die Wirksamkeit von Drostanolon-Propionat = Masterid® bei DMBA-induzierten Tumoren von Mäusen [11].

Altmann zeigte, daß Östrogen für die Biosynthese von menschlichem Mammarkarzinomgewebe essentiell ist, während Drostanolonpropionat Energie von biosynthetischen Vorgängen im Tumor auf andere unproduktive Stoffwechselvorgänge ablenkt und so das Wachstum der Karzinomzellen hemmt [2].

1959 verglichen Blackburn und Childs die Wirkungen und Nebenwirkungen von Testosteronpropionat und 2 α -methyl-dehydrotestosteronpropionat in einem Doppelblindversuch. Die Studie ergab, daß Drostanolonpropionat wirksamer ist als Testosteronpropionat und auch wesentlich weniger Nebenwirkungen wie Androgenität und Hypercalcämien hat [6]. Von 27 Patientinnen,

die mit Drostanolonpropionat behandelt wurden, zeigten 12 eine Regression, im Gegensatz zu 3 Patientinnen von 21, die mit Testosteronpropionat behandelt wurden.

In der Studie von Goldenberg und Hayes hatte Drostanolonpropionat die gleiche Wirksamkeit wie Testosteronpropionat, war aber weniger virilisierend. (57 % bei Testosteronpropionat, 14 % bei Drostanolonpropionat) [14]

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 1962 Thomas et al. in einem Doppelblindversuch [45]: 4 Regressionen bei 23 Patientinnen mit Masteridbehandlung, 6 Regressionen bei 23 Patientinnen mit Testosteronbehandlung. Die Virilitätserscheinungen traten bei 4 von 23 Kranken unter Masteridbehandlung auf und bei 17 von 23 unter Testosteronbehandlung.

Podding-von Riegen erzielte 5 Remissionen unter Masteridbehandlung bei 22 Patientinnen [35].

Drings et al. erreichten bei 8 von 32 Patientinnen Erfolge [12], Schmidt bei 8 von 38 [40], wobei die Wirkung auf Knochen- und viszerale Metastasen am günstigsten waren, während bei Podding-von Riegen die Lymphknoten- und Weichteilmetastasen am besten auf die Masteridtherapie ansprachen [35], siehe Tab. 1.

Nach Martz, Nissen, Ott, Hambsch [20,31,32,34] ist der Erfolg einer Androgentherapie am größten, wenn sich die Patientin-

nen in dem Alter befinden, in dem die Menopause eintritt. Bei älteren Patientinnen sollen Östrogene wirksamer sein [32,31].

Da die alkalische Phosphatase in den Osteoblasten gebildet wird, steigt ihre Konzentration im Serum bei gesteigerter Osteoblastenaktivität an [37,38]. Deswegen steigt die Konzentration der alkalischen Phosphatase bei osteoblastischen Metastasen und bei Reparation von osteolytischen Metastasen an und fällt bei osteolytischen Metastasen ab [37].

Nach Schermuly haben von 90 Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen 45 Werte im Normbereich [38]. Nach Richterich ist die alkalische Phosphatase bei osteolytischen Metastasen normal bis leicht erhöht [37].

In jüngster Zeit ist es gelungen, aus Tumormetastasen Vitamin-D-ähnliche Substanzen, chemisch den Sterinen verwandt, zu isolieren, so daß die bekannte Hypercalcämie bei Skeletmetastasen darin ihre Erklärung finden dürfte [18]. Dazu kommt bei der Anwendung eines Androgenerivates, daß bei Androgenen die Calciumbilanz leicht positiv wird [44].

Das Problem jeder Behandlung mit androgenen Hormonen bei der Frau sind die Virilisierungserscheinungen und in manchen Fällen das Auftreten von Hypercalcämien. Da durch Androgene die Calciumbilanz leicht positiv wird [44], und bei Skelet-

metastasen Vitamin-D-ähnliche Substanzen auftreten können [18], wird die Bildung einer Hypercalcämie begünstigt, wenn bei der Behandlung des metastasierenden Mammacarcinoms Androgenderivate angewendet werden. Mit Masterid wurde ein Präparat entwickelt, bei dem nach Blackburn et al. [6], Goldenberg [14], Pommateau [36], Thomas et al. [45], Heine [21], Drings [12] diese Erscheinungen geringer sind als bei anderen Präparaten.

Tabelle 1: Remissionen nach Therapie mit Drostanolon-Propionat (Masterid®) aus der Literatur verschiedener Autoren

Autor	Fallzahl	Remissionen	Erfolge in Prozent
Blackburn et al.	27	12	44 %
Goldenberg et al.	22	6	27 %
Thomas et al.	23	4	17 %
Podding v. Riegen et al.	22	5	23 %
Pommateau et al.	89	33	37 %
Gorins	23	8	35 %
Drings et al.	32	8	25 %
Seay et al.	22	5	23 %
Schmidt et al.	38	8	21 %
insgesamt	298	89	30 %

C) Eigene Untersuchungen

I. Fragestellung

Bei einem Symposium in Cambridge 1967 betont A.S. Jarrett in seiner Eröffnungsrede die Wichtigkeit von retrospektiven Studien bereits eingeführter Behandlungsmethoden, während man neue Behandlungsmethoden sucht und erprobt [22].

Es wurde die Wirkung von Masterid® in der Behandlung des metastasierenden und rezidivierenden Mammakarzinoms beobachtet.

Es wurden folgende Untersuchungen gemacht:

- 1.) Erfolg der Therapie mit Masterid
 - a) Anwendung von Masterid alleine
 - b) Anwendung von Masterid in Verbindung mit der Ausschaltung der Ovarien - im folgenden Menolyse genannt
- 2.) Beeinflussung der alkalischen Phosphatase im Serum durch die Masteridtherapie
- 3.) Beeinflussung des Calcium im Serum durch die Masteridtherapie
- 4.) Beziehung zwischen histologischer Differenzierung und Therapieerfolg
- 5.) Beziehung zwischen freiem Intervall und histologischer Differenzierung und dem Therapieerfolg
- 6.) Beziehung zwischen dem Alter der Patientin und dem Therapieerfolg
- 7.) Nebenwirkungen

II. Methode

1. Auswertung der Krankenblätter

Es wurden die stationären und ambulanten Krankenblätter von 54 Patientinnen mit metastasierendem Mammacarcinom, die zwischen Februar 1971 und Oktober 1973 an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München (Direktor Prof. Dr. Lissner) mit Masterid behandelt wurden, ausgewertet und deren Metastasen unter dieser Behandlung progredient, regredient oder mindestens 3 Monate stationär (bei vorhergehender Progredienz) waren. Patientinnen, die mit Masterid behandelt wurden, aber zusätzlich bestrahlt wurden, wurden nur dann in die Untersuchung aufgenommen, wenn nicht bestrahlte Metastasen vorhanden waren, an denen die Wirkung der Masteridbehandlung beurteilt werden konnte.

Die Auswertung der Krankenblätter bezog sich auf sämtliche Daten der Person, der Krankheit (Stadium, Histologie, Lokalisation der Metastasen, Laborwerte) und aller tumorspezifischen Therapien und ihrer Erfolge.

Patientinnen, die nicht mehr unter Kontrolle standen, wurden entweder zur Nachkontrolle einbestellt oder, wenn dies nicht möglich war, wurde vom behandelnden Hausarzt Auskunft über das Befinden der Patientin eingeholt.

2. Behandlungsmodus

Masterid wurde nach folgendem Schema gegeben:

3 x wöchentlich 1 Ampulle zu 100 mg intramuskulär über 4 Wochen, dann 2 x wöchentlich 1 Ampulle zu 100 mg über 4 Wochen, darauf als Erhaltungsdosis 1 Ampulle zu 100 mg pro Woche.

Die Therapie wurde solange fortgesetzt, bis sich Progredienz zeigte, oder starke Nebenwirkungen zwangen, die Therapie abzusetzen.

3. Erfolgskriterien

Als Therapieerfolg wurde gewertet:

- a) Rückbildung von Lokalmetastasen oder stationäres Verhalten derselben über mindestens 3 Monate bei vorheriger Progredienz [16].
- b) Sklerosierung von Knochenmetastasen oder stationäres Verhalten derselben über mindestens 3 Monate bei vorheriger Progredienz.
- c) Patientinnen mit mehreren Metastasenlokalisationen wurden in der Gesamtübersicht als Therapieerfolg eingestuft, wenn die Metastasen mindestens 3 Monate stationär blieben oder sich zurückbildeten. Als Therapieversager wurden diejenigen Patientinnen eingestuft, bei denen auch nur eine Metastase größer wurde, während die anderen gleich-

blieben oder kleiner wurden.

4. Einteilung

Es wurde in zwei verschiedene Behandlungsgruppen eingeteilt:

- a) Patientinnen, die nur mit Masterid behandelt wurden.
- b) Patientinnen, bei denen während der Masteridtherapie
oder bis 6 Wochen vorher die Ovarien entweder durch Be-
strahlung oder durch Ovariektomie ausgeschaltet wurden.

Die beiden Gruppen werden zusätzlich noch nach Metastasen-
lokalisationen unterteilt, weil so die Wirkung der Therapie
auf die einzelnen Metastasen besser beurteilt werden kann.

III. Beschreibung des Patientengutes

1. Altersverteilung, siehe Tabelle 2

Patientinnen aller Altersstufen sind annähernd gleichmäßig vertreten, obwohl das Mammacarcinom vor allem in dem Lebensalter auftritt, in dem die Menopause eintritt. Es sind also in dieser Untersuchung verhältnismäßig viel Patientinnen der jüngeren und der älteren Altersgruppen vertreten.

2. Stadienverteilung, siehe Tabelle 3

Auch bei Patientinnen, die bei der Operation des Primärtumors noch keinen Lymphknotenbefall zeigten, metastasierte das Mammacarcinom. Am häufigsten sind Patientinnen vertreten, bei denen die Lymphknoten bei der Operation des Primärtumors bereits infiltriert waren.

3. Histologie, siehe Tabelle 4

Die histologische Untersuchung ergab, daß am häufigsten Mischformen vorlagen. Die zweithäufigste Diagnose war Carcinoma solidum simplex.

4. Lokalisation der Metastasen, siehe Tabelle 5

Die häufigsten Metastasenlokalisation waren Knochenmetastasen, gefolgt von Lungen- oder Pleurametastasen.

41 % der Patientinnen hatten mehrere Metastasenlokalisationen.

Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen bei Auftreten des Primärtumors

Alter bei Auftreten des Primärtumors (Jahre)	Zahl der Patientinnen
26 - 45	17
46 - 55	20
56 - 76	17
insgesamt	54

Tabelle 3: Stadienverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation des Primärtumors (nach dem TNM'System) [46]

Stadium bei Operation des Primärtumors	Zahl der Patientinnen
$T_{1-2} N_0 M_0$	4
$T_{1-2} N_{1-2} M_0$	15
$T_3 N_{1-2} M_0$	2
$T_{2-4} N_2 M_1$	10
Stadium unbekannt	23
insgesamt	54

Tabelle 4: Histologische Untersuchungen des Primärtumors

Diagnose	Zahl der Patientinnen
Carcinoma solidum simplex	11
Carcinoma adenosum	7
Carcinoma scirrhosum	3
Paget-Carcinom	1
Mischformen	
darunter:	
Carcinoma solidum partim adenosum	4
Carcinoma solidum partim scirrhosum	9
Carcinoma scirrhosum partim adenosum	3
Carcinoma scirrhosum partim gelatinos.	1
wechselnd differenziertes Carcinom	1
Histologie nicht zu klassifizieren	14
insgesamt	54

Tabelle 5: Metastasenlokalisationen

Lokalisation	Zahl der Patientinnen
Knochenmetastasen	32
Lymphknoten- oder Hautmetastasen	12
Lungen- oder Pleurametastasen	20
Leber- oder Hirnmetastasen	4
Mehrere Metastasenlokalisationen	22

IV. Ergebnisse

1. Alleinige Masteridtherapie siehe Tabelle 6

Insgesamt wurden 40 Patientinnen ausschließlich mit Masterid behandelt. Einige, bei denen eine Metastasenlokalisation zusätzlich bestrahlt wurde, hatten aber noch andere, nicht bestrahlte Metastasen, an denen man den Erfolg der Masteridtherapie beurteilen konnte. Bei diesen Patientinnen wurde nur die Wirkung der Therapie auf die nicht bestrahlten Metastasen in die Untersuchung aufgenommen.

a) Knochenmetastasen

Metastasen am Skelettsystem traten bei 29 Patientinnen auf. Der Erfolg der Masteridtherapie liegt bei 31 %.

b) Lymphknoten- oder Hautmetastasen

8 Patientinnen hatten hier Metastasen, wovon 25 % erfolgreich reagierten.

c) Lungen- oder Pleurametastasen

Unter 16 Patientinnen war ein Therapieerfolg von 19 % zu verzeichnen.

d) Leber- oder Hirnmetastasen

Alle 4 Patientinnen blieben progredient.

In der Gesamtbeurteilung bezogen auf die Patientinnen ergeben sich 12 Therapieerfolge und 28 Versager. Somit konnte in 30 % der Fälle ein Erfolg erzielt werden.

Tabelle 6: Masteridtherapie - Behandlungsergebnisse

Lokalisation der Metastasen	regredient	stationär	progredient
Knochen	3	6	20
Lymphknoten- oder Haut	2	-	6
Lunge/Pleura	2	1	13
Leber/Hirn	-	-	4
insgesamt	7	7	43

Tabelle 7: Masteridtherapie und Menolyse - Behandlungsergebnisse

Lokalisation der Metastasen	regredient	stationär	progredient
Knochen	2	3	5
Lymphknoten/ Haut	1	1	2
Lunge/Pleura	2	0	1
Leber/Hirn	-	-	-
insgesamt	5	4	8

2. Behandlung mit Masterid und Ausschaltung der Ovarien
siehe Tabelle 7

Mit Masterid und Ausschaltung der Ovarien, in zeitlichem Zusammenhang, das heißt während der Masteridtherapie oder bis 6 Wochen vorher, wurden 14 Patientinnen behandelt.

a) Knochenmetastasen

Von 10 Patientinnen konnten 5 (= 50 %) erfolgreich behandelt werden.

b) Lymphknoten- oder Hautmetastasen

Von 4 Patientinnen konnten 2 gebessert werden.

c) Lungen- oder Pleurametastasen

Von 3 Patientinnen sprachen 2 auf die Therapie an.

Insgesamt konnte mit kombinierter Masterid-Menolysetherapie eine hohe Erfolgsquote erreicht werden, nämlich 9 Erfolge und 5 Nichterfolge.

3. Dauer der Regression beziehungsweise des stationären Verhaltens

a) Masteridtherapie

Die Wirkung der Masteridtherapie hielt bei den 12 Patientinnen zwischen 4 und 23 Monaten an, bei einer mittleren Wirksamkeit von 13 Monaten. Bei 6 Patientinnen hielt der Erfolg bei Abschluß der Untersuchung noch an.

b) Masteridtherapie und Menolyse

Die Wirkung der Therapie hielt bei den 9 Patientinnen zwischen $3\frac{1}{2}$ und 24 Monaten an, bei einer mittleren Wirksamkeit von 9 Monaten, wobei bei 7 Patientinnen der Erfolg bei Abschluß der Untersuchung noch anhielt.

4. Beeinflussung der alkalischen Phosphatase im Serum
durch die Masteridtherapie siehe Tabelle 8

Es wurde untersucht, ob die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase in Beziehung zum Erfolg der Masteridtherapie steht. Werte bis 69 mU/ml liegen im Normbereich. Die Fehlergrenze liegt bei $\pm 5 - 8$ mU/ml. Von 17 Patientinnen konnte die alkalische Phosphatase untersucht werden, davon blieben bei den meisten (12/17) die Werte innerhalb des Normbereichs. Nur in 2 Fällen stieg die alkalische Phosphatase über die Normgrenze an, wobei in einem Fall Verdacht auf Lebermetastasierung bestand.

Tabelle 8: Verhalten der alkalischen Phosphatase im Serum während der Masteridtherapie

	Normbereich	ansteigend über Norm- grenze	abfallend aus path.Werten in Normbereich
Osteoblast.Kno- chenmetastasen progredient Masteridther.	1		
stat. oder regr. Masteridther.	1		
Mast. und Menoly.			1
Osteolytische Knochenmetastasen progredient Masteridther.	4	2	1
Masterid und Menolyse	2		1
regredient oder stationär Masteridther.	1		
Mast.und Menoly.	3		
insgesamt	12	2	3

5. Beeinflussung des Calcium im Serum durch die Masteridtherapie

a) Masteridtherapie

- regredient oder stationär

Bei 7 Patientinnen wurde das Serumcalcium bestimmt. Es bewegte sich bei allen innerhalb der Normgrenze.

- progredient

Bei 8 Patientinnen wurde das Serumcalcium bestimmt. Davon blieben 4 innerhalb der Normgrenze.

Bei 4 Patientinnen zeigten sich Hypercalcämien. Bei der ersten Patientin stieg das Calcium von 5,2 mval auf 7,05 mval bei gleichzeitiger starker Befundverschlechterung. Nach Absetzen von Masterid zeigte sich eine stationäre Phase.

Die 2. Patientin hatte einen Anstieg des Calciums von 4,8 mval auf 6,4 mval. Bei dieser Patientin wurde allerdings schon 4 Monate vorher ein Masteridtherapieversuch nach 2-wöchiger Dauer abgebrochen. 7 Wochen nach Beginn des 2. Therapieversuchs verstarb die Patientin an Tumorkachexie.

Die 3. Patientin hatte einen Wert von 6,3 mval nach 4^{1/2} Monaten Therapiedauer und Werten, die vorher an der oberen Normgrenze lagen. Nach diesem Anstieg sank der Calciumwert wieder in den Normbereich, auf 4,85 mval.

Die 4. Patientin zeigte 2 Wochen nach Therapiebeginn eine Elektrolytverschiebung mit Calciumwerten von 7,3 mval und

Kaliumwerten von 5,85. Die Elektrolytverschiebung konnte mit Infusionstherapie normalisiert werden. Darauf sanken die Calciumwerte, blieben aber immer noch an der oberen Normgrenze, um bei Absetzen der Therapie nochmal auf 6,0 mval anzusteigen. 4 Wochen später verstarb die Patientin.

b. Masterid und Menolyse

- stationär und regredient

Es waren von 5 Patientinnen Werte vorhanden, die alle innerhalb des Normbereichs lagen.

- progredient

Die Werte des Serumcalciums lagen bei den 3 Patientinnen, bei denen sie gemessen wurden, innerhalb des Normbereichs.

6. Beziehung zwischen histologischer Differenzierung und dem Therapieerfolg siehe Tabelle 9

Histologie

Histologisch läßt sich das Mammacarcinom in verschiedene Differenzierungsgrade einteilen, wobei die Tumoren mit dem geringsten Differenzierungsgrad als die bösartigsten gelten. Es wird versucht, festzustellen, ob die Wirksamkeit von Masterid abhängig vom histologischen Differenzierungsgrad ist.

a) Masteridtherapie

- stationär oder regredient

Von 12 Fällen konnte die Histologie in einem Fall nicht mehr ermittelt werden.

Carcinoma solidum simplex war in drei Fällen vorhanden,

Carcinoma scirrhosum in 2 Fällen,

Carcinoma adenosum in 1 Fall.

In 5 Fällen handelte es sich um Mischformen, davon 2 mal

um Carcinoma solidum partim adenomatosum und 2 mal um

Carcinoma solidum partim scirrhosum, 1 mal um Carcinoma

scirrhosum partim gelatinosum.

- progredient

Von 28 Fällen konnte die Histologie in 10 Fällen nicht mehr ermittelt werden.

Carcinoma solidum simplex war die Diagnose in 5 Fällen,

Carcinoma scirrhosum in 1 Fall,

Carcinoma adenosum in 5 Fällen und

1 mal Paget-Carcinom.

Insgesamt traten 6 Mischformen auf, davon 3 mal Carcinoma

solidum partim scirrhosum, 1 mal Carcinoma solidum partim

adenosum, 1 mal Carcinoma adenosum partim scirrhosum und

einmal lautete der Befund auf "wechselnd differenziertes Carcinom".

b) Masteridtherapie und Menolyse

- stationär und regredient

Von 8 Fällen konnten 2 nicht ermittelt werden.

Bei den übrigen 6 handelte es sich 1 mal um Carcinoma adenosum
1 mal um Carcinoma scirrhosum

4 mal um Mischformen, davon 2 mal um Carcinoma solidum partim
scirrhosum und 2 mal um Carcinoma adenosum partim scirrhosum.

- progredient

Von 6 Fällen konnte in 1 Fall die histologische Diagnose
nicht mehr ermittelt werden.

3 mal handelte es sich um Carcinoma solidum simplex,
2 mal um Mischformen, davon 1 mal um Carcinoma solidum
partim adenosum, 1 mal um Carcinoma solidum partim scirrhosum.

Tabelle 9: Beziehung zwischen histologischer Differenzierung und dem Therapieerfolg

Histologie	Masteridtherapie		Masterid und Menolyse	
	stat., regr.	progr.	stat., regr.	progr.
Ca.solidum simplex	3	5	-	3
Ca.scirrhosum	2	1	1	-
Ca.adenosum	1	5	1	-
Pagetcarcinom	-	1	-	-
Mischformen	5	6	4	2
Ca.sol.p.adenosum	2	1	-	1
Ca.sol.p.scirrhosum	2	3	2	1
Ca.adeno.p.scirrhosum	-	1	2	-
Ca.scirr.p.gelatinosum	1	-	-	-
wechs.diff.Carcinom	-	1	-	-
Histologie unbekannt	1	10	2	1

7. Beziehung zwischen freiem Intervall, histologischer Differenzierung und dem Therapieerfolg

- a) Freies Intervall - abhängig von der Histologie
siehe Tabelle 10

Am häufigsten traten die ersten Metastasen im Zeitraum von 1 - 3 Jahren nach der Operation des Primärtumors auf. In einem Fall metastasierte ein Mammacarcinom noch nach 14 Jahren. Eine Abhängigkeit vom histologischen Typ konnte aufgrund der vielen Differenzierungsarten und demzufolge der wenigen Fälle eines Typs nicht festgestellt werden.

- b) Freies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie und die Beziehung zum Therapieerfolg siehe Tabellen 11 und 12

Es sollte untersucht werden, ob eine Beziehung zwischen der Histologie, dem freien Intervall - das ist der Zeitraum zwischen der Entdeckung des Primärtumors und dem Auftreten der ersten Metastasen - und dem Therapieerfolg besteht. Die Erfolge der Masteridtherapie lagen bei den Patientinnen mit Intervallen von 1 - 3 Jahren höher als bei denen mit kurzen Intervallen. In der Gruppe der langen Intervalle sind nur 2 Patientinnen vertreten, die beide als Erfolge gewertet wurden. Dabei muß aber das langsame Wachstum dieser Metastasierungsart berücksichtigt werden.

Bei den Patientinnen, die mit Masterid und Menolyse behandelt wurden läßt sich aufgrund der wenigen Fälle keine Tendenz erkennen. In allen Intervallen zeigten sich Erfolge und Mißerfolge.

Tabelle 10: Beziehung zwischen freiem Intervall und der histologischen Differenzierung

Histologie	Auftreten der Metastasen		
	sofort bis 11 Mon.	nach 1 - 3 Jahr.	nach 4 - 14 Jahr.
Ca.sol. simplex	4	7	-
Ca.adeno- sum	3	4	-
Ca.scirrho- sum	1	1	1
Paget-Ca.	-	1	-
Misch- formen			
Ca.sol.p. adenosum	2	2	-
Ca.sol.p. scirrhus.	3	3	3
Ca.scirrh. p.adenosum	2	1	-
Ca.scirrh. p.gelatin.	-	1	-
wechs.diff. Ca.	-	1	-
insgesamt	15	21	4

Bei 14 Patientinnen konnte die Histologie nicht ermittelt werden.

Tabelle 11: Freies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie und die Beziehung zum Therapieerfolg - Masteridtherapie

Histologie	Auftreten der Metastasen					
	sofort bis 11 Mon.		nach 1 - 3 Jahr.		nach 4 - 14 Jahr.	
	r+st.	pr.	r.+st.	pr.	r+st.	pr.
Ca.sol. simplex	1	1	2	4	-	-
Ca.adeno- sum	-	2	1	3	-	-
Ca.scirrho- sum	-	1	1	-	1	-
Ca.Paget	-	-	-	1	-	-
Mischformen						
Ca.sol.p. adenosum	-	1	2	-	-	-
Ca.sol.p. scirrhos.	1	1	-	2	1	-
Ca.scirrh. p.adenosum	-	-	-	1	-	-
Ca.scirrh. p.gelatin.	-	-	1	-	-	-
wechs.diff. Ca.	-	-	-	1	-	-
insgesamt	2	6	7	12	2	0

r. = regredient, st. = stationär pr. = progredient

Tabelle 12: Freies Intervall in Abhängigkeit von der Histologie und die Beziehung zum Therapieerfolg - Masterid und Menolyse

Histologie	Auftreten der Metastasen					
	sofort bis 11 Mon.		nach 1 - 3 Jahr.		nach 4 - 14 Jahr.	
	r.+st.	pr.	r.+st.	pr.	r.+st.	pr.
Ca.sol. simplex	-	2	-	1	-	-
Ca.adeno- sum	1	-	-	-	-	-
Ca.scirrho- sum	-	-	-	-	-	-
Mischformen						
Ca.sol.p. adenosum	-	1	-	-	-	-
Ca.sol.p. scirrhos.	1	-	1	-	1	1
Ca.scirrh. p.adenos.	2	-	-	-	-	-
insgesamt	4	3	1	1	1	1

r. = regredient, st. = stationär, pr. = progredient

8. Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Alter der Patientin
siehe Tabelle 13

a) Masteridtherapie

Die meisten Erfolge waren bei den Patientinnen zu verzeichnen, die sich in dem Alter befanden, in dem die Menopause eintritt. Es reagierten (7:4) 64 % von ihnen positiv auf die Masteridtherapie. In der Gruppe der jüngeren Patientinnen sprachen 29 % (4:7) auf die Therapie an, während bei den älteren Patientinnen nur noch eine von 14 erfolgreich behandelt werden konnte.

b) Masterid und Menolyse

Hier läßt sich aufgrund der kleinen Anzahl keine Tendenz erkennen. In allen Altersgruppen sind Erfolge und Nichterfolge zu verzeichnen.

Alter	regredient	stationär	progredient
	<u>Masteridtherapie</u>		
26 - 45	-	4	10
46 - 55	5	2	4
56 - 76	-	1	14
	<u>Masterid und Menolyse</u>		
26 - 45	1	1	1
46 - 55	4	1	4
56 - 76	1	0	1

Tabelle 13: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Alter der Patientin

9. Nebenwirkungen

a) Hypercalcämien

Hypercalcämien traten in 4 Fällen auf, wobei nur 1 Fall nicht zu beherrschen war und die Therapie mit Masterid abgesetzt werden mußte. Bei dieser Patientin war der Krankheitsverlauf während der Masteridtherapie stark progredient, nach Absetzen der Therapie stationär.

Hypercalcämien traten also nur in 7 % der Fälle auf.

b) Virilisierungserscheinungen

Die häufigste Virilisierungserscheinung war die tiefe oder heisere Stimme. Sie trat insgesamt 7 mal auf. 3 Patientinnen zeigten Hirsutismus und bei 4 Patientinnen entwickelte sich eine Steroidakne. Bei einigen Patientinnen traten die einzelnen Erscheinungen kombiniert auf.

Insgesamt litten 10 Patientinnen unter Virilisierung, wobei diese nur in 2 Fällen als so stark empfunden wurden, daß die Therapie deswegen abgebrochen werden mußte.

Es zeigten 19 % der Patientinnen Virilisierungen.

D) Diskussion

1. a) Alleinige Masteridtherapie

Aus der Untersuchung geht hervor, daß die Therapie mit Masterid bei Knochenmetastasen am wirksamsten ist (31 %) und in abfallender Reihenfolge bei Lymphknoten- oder Hautmetastasen (25 %), Lungen- oder Pleurametastasen (19 %) weniger wirksam ist. Bei Leber- oder Hirnmetastasen konnte überhaupt kein Erfolg erzielt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Untersuchungen, wie von Drings-Fritsch et al. [12], Pommateau [36], Gorins [15], Amalric [3], die ebenfalls eine Prädisposition der Androgenderivate für Knochenmetastasen fanden. Im Gegensatz dazu verneinen Podding v. Riegen [35] und Martz [31] eine bessere Wirksamkeit auf Knochenmetastasen gegenüber anderen Metastasenlokalisationen. Die Dauer der Therapieerfolge ist in einigen Fällen sehr lange, bei 3 Patientinnen schritt die Krankheit fast 2 Jahre lang nicht fort. Auch die Gesamtbeurteilung, bezogen auf die Zahl der Patientinnen, liegt mit 30 % erfolgreichen Behandlungen in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen. Blackburn [6] erreichte 44 % Erfolge, Goldenberg 27 % [14], Thomas et al. [45] 17 %, Gorins 32 % [15], Drings et al. [12] 25 %. Seay et al. [42] beweisen, daß auch mit einer Injektion von 100 mg/Woche ein genügend hoher Spiegel mit Antitumorwirkung erzielt wird. Sie beziehen sich dabei auf

nicht sehr fortgeschrittene Fälle und erhalten durch die geringere Dosis weniger Nebenwirkungen. Da aber die Nebenwirkungen auch bei Anfangsdosen von 300 mg pro Woche nicht sehr hoch und zu verantworten sind, kann man es sicher befürworten, mit dieser Dosis zu beginnen, um auch für fortgeschrittene Fälle einen genügend hohen Anfangsspiegel zu erzeugen.

b) Therapie mit Masterid und Menolyse

Aus Veröffentlichungen von Nissen-Meyer [33], Lewison [26], Treves [46] geht hervor, daß sich nach Ovariectomie bei 25 - 33 % der Patientinnen Remissionen zeigen.

Der erreichte Erfolg bei kombinierter Anwendung von Masterid und Radiomenolyse oder Ovariectomie liegt in dieser Untersuchung beträchtlich höher, nämlich bei 64 % [8,14].

Das ist trotz der relativ wenigen Behandlungsfälle ein interessantes Ergebnis.

Bemerkenswert ist auch, daß Virilisierungserscheinungen bei diesen Patientinnen häufiger auftraten als bei den übrigen. Während sie sich in der gesamten Untersuchung in 19 % der Fälle zeigten, war hier ein Anstieg auf 29 % zu vermerken. Man kann vermuten, daß die Kombination der beiden Behandlungsmethoden eine Addition sowohl in der Wirksamkeit als auch in den unerwünschten Begleiterscheinungen zeigt.

Die Dauer der Remissionen war bei dieser Gruppe insgesamt

etwas geringer als bei der vorhergehenden. Eine Patientin zeigte auch nach 2 Jahren noch kein erneutes Fortschreiten der Krankheit.

2. Alkalische Phosphatase

Nach Schermuly haben von 53 Patientinnen mit osteoblastischen Metastasen 47 Werte oberhalb der Normgrenze [38].

Bei der einzigen Patientin mit progredienten osteoblastischen Metastasen, bei der die alkalische Phosphatase gemessen wurde, zeigt sich ein Anstieg des Wertes. Er geht aber nicht über die Normgrenze hinaus.

Von zwei Patientinnen mit stationären oder regredienten Metastasen waren Werte vorhanden.

Im ersten Fall schwankte der Wert zwischen 80 und 40 mU/ml, zeigt also keinen Anstieg. Im zweiten Fall sinkt die alkalische Phosphatase von einem überhöhten Wert in den Normbereich. Daraus läßt sich folgern, daß die Osteoblastenaktivität vermindert ist.

Bei osteolytischen Metastasen müßten die Werte für die alkalische Phosphatase in progredienten Fällen fallen und bei regredienten Fällen steigen. Die Untersuchungen zeigen aber andere Werte. Nach Schermuly haben von 90 Patienten mit osteolytischen Metastasen 45 Werte im Normbereich, 45 leichte Erhöhungen [38].

In dieser Untersuchung zeigt sich, daß von 7 Patientinnen mit progredienten osteolytischen Metastasen, die ausschließlich mit Masterid behandelt wurden, bei dreien die Werte gleich blieben, bei zweien abfielen und bei zweien über die Normgrenze anstiegen. Bei den Patientinnen mit zusätzlicher Menolyse stiegen in einem Fall die Werte, jedoch nicht über die Normgrenze, bei einer zweiten blieben sie auf- und abschwankend im Normbereich, bei der dritten fielen die Werte ab.

Aus der Gruppe mit zusätzlichen Bestrahlungen waren nur von einer Patientin mit progredienten Metastasen Werte vorhanden. Sie stiegen bis 139 mU/ml bei Verdacht auf Lebermetastasen, worin auch die Ursache für die hohen Werte gesucht werden muß.

Der große Unterschied bei den einzelnen Patientinnen in den Werten kann sicherlich zum Teil damit erklärt werden, daß einige Knochenmetastasen nicht nur osteolytischer Art sind, sondern gemischte, also osteolytisch-osteoblastische Metastasen sind.

Zudem ist nach Bessler [5] der diagnostische Aussagewert der alkalischen Serumphosphatase, verglichen mit anderen Untersuchungsverfahren nicht sehr groß. Nur 20 % der Patienten mit gutartigen Skeletaffektionen und lokalen Skeletmaligmen und 50 % der Patienten mit multiplen malignen Tumorzuständen zeigten eine erhöhte Phosphataseaktivität.

3. Serumcalcium

Die Hypercalcämie, die bei Skeletmetastasen auftritt, kann durch die Anwendung von Androgenderivaten noch verstärkt werden. Die Ursache der Hypercalcämie bei Skeletmetastasen liegt bei den Vitamin-D-ähnlichen Substanzen, die aus Tumormetastasen isoliert werden konnten [18]. Bei Anwendung von Androgenen wird die Calciumbilanz leicht positiv [44]. Demzufolge zeigt sich auch in der Untersuchung, daß bei stationären oder regredienten Fällen keine Hypercalcämie auftritt, da das Metastasenwachstum zur Ruhe gekommen ist.

Bei den progredienten Fällen zeigen sich bei 4 von 11 Patientinnen Hypercalcämien. Bei einer Patientin scheint durch die Masteridtherapie eine Exacerbation der Metastasen hervorgerufen worden zu sein, die sich auch in dem hohen Calciumwert ausdrückt. Nach Absetzen der Therapie zeigte sich eine stationäre Phase. Zwei andere Patientinnen befanden sich bei Therapiebeginn mit Masterid schon in einem sehr fortgeschrittenen Zustand und verstarben nach 4 beziehungsweise 7 Wochen.

Ein Anstieg des Serumcalcium scheint also auf eine starke Progredienz hinzudeuten.

4. Histologie

Die Anzahl der Fälle ist zu gering, um eine gültige Aussage machen zu können. Auffällig aber ist, daß der Typ Carcinoma

scirrhosum hauptsächlich bei den Therapieerfolgen zu finden ist. Diese Carcinomart scheint also in besonderem Maße auf die Therapie mit Masterid anzusprechen. Es gibt keine Carcinomart in dieser Untersuchung, außer dem Paget-Carcinom, das nicht auf die Masteridtherapie anspricht. Man kann also Masterid bei allen Carcinomarten anwenden.

5. Freies Intervall, abhängig von der Histologie unter Berücksichtigung des Therapieerfolges

Eine Abhängigkeit des Zeitpunktes der Metastasierung von der histologischen Differenzierung konnte nicht festgestellt werden. Nur beim Carcinoma solidum partim scirrhosum fällt auf, daß bei 3 Fällen lange Intervalle vorkommen, während bei den anderen Carcinomarten nur noch einmal ein solches langes freies Intervall vorkommt. Diese Fälle verhalten sich zweimal regredient oder stationär und einmal progredient.

Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Zeitpunkt der Metastasierung läßt sich insofern ablesen, als die Therapieerfolge mit Masterid im Verhältnis zu den Versagern mit steigenden freien Intervallen zunehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei langen Intervallen um langsam wachsende Tumore handelt. Aber auch bei den Fällen mit früher Metastasierung finden sich Erfolge im Verhältnis 1:3.

Freies Intervall - abhängig von der Histologie

Bei der relativ geringen Anzahl der ausgewerteten Fällen zeigte sich keine Signifikanz. Späte Metastasen traten bei Carcinoma scirrhosum und Carcinoma solidum partim scirrhosum auf. In allen anderen Fällen zeigten sich die ersten Metastasen bereits innerhalb der ersten drei Jahre nach Entdeckung des Primärtumors.

Freies Intervall - abhängig von der Histologie und vom Therapieerfolg

Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

6. Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Alter der Patientin

- Masteridtherapie

Es geht ganz deutlich aus der Untersuchung hervor, daß die Patientinnen, die sich in dem Alter befanden, in dem die Menopause eintritt, am besten auf die Therapie mit Masterid reagierten. In dieser Altersgruppe waren 64 % Therapieerfolge zu verzeichnen, während in der Gruppe der Patientinnen über 55 Jahren nur noch eine von 14 erfolgreich behandelt werden konnte. Bei den jüngeren Patientinnen war die Masteridtherapie auch weniger erfolgreich, nämlich in 29 % der Fälle.

- Masterid und Menolyse

Auch in dieser Gruppe reagierten die Patientinnen, die sich in dem Alter befanden, in dem die Menopause eintritt, am besten auf die Therapie, nämlich in 56 % der Fälle. Bei den jüngeren Patientinnen waren nur 3 Patientinnen, von denen 2 positiv und 1 negativ auf die Therapie ansprachen, bei den älteren sprach eine positiv und eine negativ auf die Therapie an.

Man sollte Masterid also hauptsächlich bei Patientinnen im Alter von 45 - 55 Jahren anwenden und bei Patientinnen ab 55 Jahren auf andere Therapiemöglichkeiten zurückgreifen, z.B. Östrogentherapie [31]. Bei jüngeren Patientinnen kann man trotz der wesentlich niedrigeren Erfolgsquote die Anwendung von Masterid verantworten, da mit Cytostatica die Nebenwirkungen höher sind.

7. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind, gemessen an den Therapieerfolgen gering, da nur in drei Fällen die Behandlung deswegen abgebrochen werden mußte. Davon waren zwei Fälle, bei denen nur wegen subjektiver Beschwerden der Virilisierung auf Wunsch der Patientinnen mit der Behandlung aufgehört wurde.

E) Zusammenfassung

Es wurden die Krankheitsverläufe von insgesamt 54 Patientinnen mit metastasierendem Mammacarcinom untersucht, die mit Masterid[®] behandelt wurden. Bei 14 Patientinnen wurden zusätzlich in zeitlichem Zusammenhang damit, das heißt während der Masteridtherapie oder bis 6 Wochen vorher, die Ovarien ausgeschaltet. Von den 40 Patientinnen, die ausschließlich mit Masterid behandelt wurden, zeigten sich in 30 % der Fälle Therapieerfolge, wobei die Knochenmetastasen mit 31 % am besten auf die Therapie ansprachen.

Von den 14 Patientinnen, deren Ovarien zusätzlich ausgeschaltet wurden, konnten 9 erfolgreich behandelt werden. Die Untersuchung der alkalischen Phosphatase ergab, daß die Werte zu einer Erfolgsbeurteilung der Masteridtherapie nicht herangezogen werden können. Ein Anstieg des Serumcalcium scheint auf eine starke Progredienz hinzudeuten.

Ferner wurde gefunden, daß alle Carcinomarten, außer dem Paget-Carcinom auf die Masteridtherapie ansprechen können. Die Behandlungserfolge nehmen bei größer werdenden freien Intervallen zu. Am wirksamsten ist die Masteridtherapie bei Patientinnen, die sich in dem Alter befinden, in dem die Menopause eintritt. Auf Grund der äußerst geringen Nebenwirkungen sollte beim metastasierenden Mammacarcinom ein Therapieversuch mit Masterid vor allem bei Frauen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren unternommen werden.

F) Literaturverzeichnis

- [1] Adolphs, H.-D. Immuntherapie maligner Tumoren. Medizinische Klinik, 70, 255-266 (1975).
- [2] Altmann, F.P.
Chayen, J. A study of breast cancers by techniques of cellular biology and multi-phase biochemistry. in: The treatment of carcinoma of the breast, Editor: A.S.Jarrett, published for Syntex Pharmaceuticals, 56-63, (1968).
- [3] Amalric, R.;
Robert, P.;
Rousseau, F.;
Spitalier
Traitement palliatif des carcinomes mammaires en phase avancée par le propionate de méthyl-déhydrotestostérone. La Vie médicale, 1, (1970).
- [4] Beatson, G.T. On treatment of inoperable cases of carcinoma of mamma. Suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet, 2, 104,162 (1896).
- [5] Bessler, W. Röntgenologische und scintigraphische Diagnose von Skeletterkrankungen im Vergleich zur alkalischen Phosphatase-aktivität im Serum. Schweiz.med.Wochenschrift, 104, 333-340 (1974).

- [6] Blackburn, C.M. Use of 2- α -Methyl-androstan-17- β -ol, 3-one (2-methyl-dihydrotestosterone) in the treatment of advanced cancer of the breast.
Childs, D.S. Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic, 34, 113-126 (1959).
- [7] Bond, W.H. The influence of various treatments on survival rates in cancer of the breast. The treatment of carcinoma of the breast. Editor: A.S. Jarrett, published for Syntex Pharmaceuticals, 24-39, (1968).
- [8] Bulbrock, R.D. Studies of the endocrinology of breast cancer. The treatment of carcinoma of the breast, Editor: A.S. Jarrett, published for Syntex Pharm., 40-44, (1968).
- [9] Cooper, A. The principles and practice of surgery. London E. Cox, 1, 323-333, (1836).
- [10] Deshpande, N. Uptake of steroid hormones by human breast tissue. The treatment of carcinoma of the breast, Editor: A.S. Jarrett, published for Syntex Pharm. 45-55 (1968).
- [11] Dorfman, R.I.,
Baba, S., Abe, O., .
Harada, T., Rooks, W.H. The influence of drostanolone on a transplantable rat mammary fibroadenoma and carcinogen-induced adenocarcinomas. The treatment of carcinoma of the breast, Ed.: A.S. Jarrett, published for Syntex Pharm, 15-23, (1968).

- [12] Drings, P., Fritsch, H., Erfahrungen mit Drostanolon-Propionat (Masterid[®]) beim metastasierenden Mammacarcinom. Therapie der Gegenwart, 4, 547-564, (1972).
- [13] Gallmeier, W.M. Polychemotherapie des metastasierenden Mammacarcinoms. Deutscher Krebskongress in München 14.-16.2.1974, in: Medizin, 2, 267-268, (1974).
- [14] Goldenberg, I.S., Hayes, M.A. Hormonal therapy of metastatic female breast carcinoma. I. 2- α -Methyldihydrotestosterone propionate. Cancer 14, 705-706 (1961).
- [15] Gorings, A. Le traitement du cancers du sein en phase avancée par le Drostanolone Propionate. Comptes rendus de la société française de gynécologie Nr. 8 (1970).
- [16] Gross, P., Bock, H.E. Chemotherapie der Tumorleiden-Klinik der Gegenwart, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 5, 238, 307-309 (1957).
- [17] Gugten, van der A.A. The effect of 1-(morpholinomethyl)-4-phthalimido-piperidine-2,6 and drostanolone propionate on the plasma prolactin concentration of oestrone-treated orchid-etomized R-Amsterdam-Rat. in: Europ. J. Cancer, Pergamon Press, 7, 581-582 (1971).

- [18] Haas, H.G. Parathyreoidea.
Klinische Pathophysiologie, Siegen-
thaler, W., Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 2. Auflage, 314 (1973).
- [19] Hagen, E., Wittkowsky W., Stöhr, P.A. Morphologische Veränderungen an der
Hypophyse und Nebenniere der Ratte
nach Gabe hormonell wirksamer Sub-
stanzen zur Behandlung DMBA-indu-
zierter Mammatumoren.
Krebsforschung, Springer-Verlag,
97-112 (1971).
- [20] Hambsch, K., Klugmann, H.-J. Klinische Onkologie
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena,
290 (1971).
- [21] Heine, R. Klinische Erfahrungen mit Masterid.
Die Medizinische Welt, 22,
718-720 (1971).
- [22] Jarrett, A.S. Introduction.
The treatment of carcinoma of the
breast, published for Syntex Pharm.
LTD. Maidenhead, 3-7 (1968).
- [23] Kern, G. Gynäkologie.
Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Georg
Thieme Verlag, Stuttgart, 475 (1970).
- [24] Kuschinsky, G., Lüllmann, H. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Pharmako-
logie. Georg Thieme Verlag, Stutt-
gart, 5. Auflage, 268-271 (1972).

- [25] Lacassagne, A. Les rapports entre les hormones sexuelles et la formation du cancer. Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung, 2, 59 (1939).
- [26] Lewison, E.F. Castration in the treatment of advanced breast cancer. Cancer, 18, 1558
- [27] Loeser, A.A. Male hormone in the treatment of breast cancer. Acta Unio Internat. contra Cancrum 4, 375 (1939).
- [28] Maass, H. Endokrine Behandlung gynäkologischer Karzinome. Deutsches Ärzteblatt, Heft 6, 339-341 (1975).
- [29] Maass, H. Epidemiologie und Endokrinologie des Mammacarcinoms. Sandorama, Herausg. Sandoz A.G. Nürnberg, 17-19 (1975).
- [30] Maass, H. Östrogenrezeptoren bestimmen Ansprechbarkeit auf endokrine Maßnahmen beim Mammacarcinom. Deutscher Krebskongress in München 14.-16.2.1974. in Medizin, 2, 268 (1974).
- [31] Martz, G. Die hormonelle Therapie maligner Tumoren. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 8-47 (1968).

- [32] Nissen, R. Brustdrüse
in: Lehrbuch der Chirurgie
hrsg.v. H.Hellner, R.Nissen, K.Voss-
schulte, Georg Thieme Verlag Stuttgart
6.Auflage, 338,343 (1970).
- [33] Nissen-Meyer, R., Castration as a part of the primar
Vogt, J.H. treatment for operable female breast
cancer.
Acta radiologica, Suppl. 249 (1965).
- [34] Ott, G. Brustkrebs
in: Standardisierte Krebsbehandlung
G.Ott, H.Kuttig, P.Drings, Springer-
Verlag Berlin-Heidelberg-New York,
91-100 (1974).
- [35] Podding-v.Riegen,S. Therapie des disseminierten Mamma-
Notter, G. carcïnoms mit Drostanolonpropionat
(Masterid®).
Bericht über 22 Behandlungsfälle
Münch.Med.W.schr. 113, 695-697 (1971).
- [36] Pommateau, F.F. Traitement du cancer du sein en phase
avancée par le propionate de 2- α -méthyl-
dihydrotestostérone. (CS 1507)
La Semaine Hôpitaux, 46, 1982-1990
(1970).
- [37] Richterich, R. Enzymstoffwechsel.
in: Klinische Pathophys., Siegenthaler
W., Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
2.Auflage, 180-182 (1973).

- [38] Schermuly', W. Knochenmetastasen des Mammacarcinoms.
Verlag Urban u. Schwarzenberg,
München-Berlin, 24 (1964).
- [39] Schettler, G. Taschenbuch der praktischen Medizin.
Georg Thieme Verlag Stuttgart,
7.Aufl, 393 (1972).
- [40] Schmidt-Matthiesen, H. Gynäkologie und Geburtshilfe.
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart-
New York, 122 (1972).
- [41] Schmidt, N.
Schmidt-Hermes, H.-J. Die heutigen Behandlungsmethoden
des Mammacarcinoms unter besonderer
Berücksichtigung progredient metasta-
sierender Verlaufsformen.
Saarländisches Ärzteblatt, 26,
256-262 (1973).
- [42] Seay, D.G., Clinical experience with drostanolone
Bradshaw, I.D, propionate in breast carcinoma.
Nicol, N.T. Cancer Chemotherapy Reports, Part.1,
56, 89-92 (1972).
- [43] Segaloff, A. Progress in the treatment of breast
cancer.
The treatment of breast cancer
Ed. A.S.Jarrett, publ.for Syntex Pharm.
Ltd.Maidenhead, 8-14 (1968).
- [44] Tamm, J. Testis.
in:Klinische Pathophysiologie, hsg.v.
W.Siegenthaler, 2.Aufl. Georg Thieme
Verlag Stuttgart, 357 (1973).

- [45] Thomas, A.N. Antitumor efficacy of 2- α -methyl-
Gordan, G.S. dihydrotestosterone propionate in
Goldman, L. advanced breast cancer.
Lowe, R. in: Cancer, 14, 176-178 (1962).
- [46] Treves, N. An evaluation of therapeutic surgical
Finkbeiner, J.A. castration in the treatment of
 metastatic, recurrent and primary
 inoperable mammary carcinoma in
 women. An analysis of 191 patients.
 Cancer 11, 421 (1958).
- [47] Masterid®.
 Wissenschaftlicher Prospekt der Firma
 Grünenthal
- [48] Die Klassifizierung der malignen Tu-
 moren nach dem TNM-System
 , Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
 New York, 33-37 (1970).

Lebenslauf

Ich, Gisela Straub, geb. Huber, wurde als Tochter des Schauspielers Wilhelm Huber und seiner Ehefrau Ruth, geb. Huebner, am 24.8.1947 in München geboren.

Von 1953 - 1957 besuchte ich die Volksschule in München, anschließend das Gymnasium und legte 1967 das Abitur am Nymphenburger Gymnasium in München ab.

Im Herbst 1967 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich am 12.10.1970 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Am 31.7.1973 beendete ich das Studium der Zahnmedizin mit dem Staatsexamen.

Seit dem 1.11.1973 bin ich als Assistenz Zahnärztin in einer zahnärztlichen Praxis in München angestellt.

